

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
13. November 2003 (13.11.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/092668 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/155**,
A61P 17/00, 17/06, 17/16, A61K 7/48

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/04444

(22) Internationales Anmeldedatum:
29. April 2003 (29.04.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 19 644.3 2. Mai 2002 (02.05.2002) DE

CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.*

(71) Anmelder und
(72) Erfinder: **WOHLRAB, Johannes** [DE/DE]; Farnstr. 2a,
06120 Halle (DE).

(74) Anwalt: **PFENNING, MEINIG & PARTNER GBR**;
Mozartstrasse 17, 80336 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,



WO 03/092668 A1

(54) Title: USE OF AGMATINE FOR TOPICAL APPLICATION

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON AGMATIN ZUR TOPISCHEN APPLIKATION

(57) Abstract: The invention relates to the use of agmatine and/or derivatives thereof and salts for topical application in therapy and prophylaxis of pathological alterations of the skin and/or for cosmetic use.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine Verwendung von Agmatin und/oder dessen Derivaten sowie Salzen zur topischen Applikation für die Therapie und Prophylaxe krankhafter Veränderung der Haut und/oder zur kosmetischen Anwendung.

5

10

15

20

25

Verwendung von Agmatin zur topischen Applikation

30

Diese Erfindung betrifft Agmatin und/oder dessen Derivate und/oder Salze enthaltende pharmazeutische und/oder kosmetische Zubereitungen zur topischen Applikation für die Therapie und Prophylaxe krankhafter Veränderungen der Haut, insbesondere der Neurodermitis (atopische Dermatitis) und der Schuppenflechte (Psoriasis) und/oder zur kosmetischen Anwendung, die Verwendung dieser Zubereitungen und Verfahren zur Herstellung derartiger Zubereitungen.

35

40

Bei der Decarboxylierung von Arginin durch die Arginindecarboxylase entsteht Agmatin (N-(4-Aminobutyl)guanidin; Guanidinobutylamin). Agmatin wird durch das Enzym Agmatinase (Agmatin-uryl-hydrolase) zu Harnstoff und Putrescin metabolisiert. Die Existenz von Agmatin ist bereits seit langem, insbesondere bei verschiedenen Bakterien, Pflanzen und wirbellosen Tieren bekannt. Es wurde als Vorläufer im Putrescin-Metabolismus aufgefaßt und als Substrat für

45

die Polyaminsynthese (Spermidin, Spermin) funktionell-biochemisch verstanden. Mitte der 90er Jahre wurde Agmatin auch in Säugetierzellen nachgewiesen. Bei Säugern reguliert Agmatin neben der intrazellulären Polyaminkonzentration die Aktivität der NO-Synthase. Darüber hinaus wird Agmatin eine Bedeutung als Neurotransmitter und bei der Regulation der Opioid-Rezeptor-vermittelten Analgesie zugeschrieben.

Es ist bekannt, dass Störungen bzw. krankhafte Veränderungen der Haut und alternder Haut häufig mit Störungen der Barrierefunktion der Haut einhergehen. Dies äußert sich dadurch, dass die Haut übermäßig Wasser verliert, schädlichen Einflüssen unterstellt ausgesetzt ist und hierauf häufig mit einer Entzündung (Ekzem) reagiert. Eine häufig vorkommende chronische Hauterkrankung, unter der ca. 2-5% der Bevölkerung leidet, ist die Neurodermitis (atopisches Dermatitis). Die Haut eines Neurodermitikers weist im wesentlichen folgende Symptome auf: Trockenheit, erniedrigter Wasser- und Harnstoffgehalt, unzureichende Fettung, verminderte Hautdurchblutung, verminderte Abwehr gegen infektiöse Erreger, Störungen der Schweißsekretion, erhöhte Empfindlichkeit gegen unspezifischen mechanischen und chemischen Reizen, wie Staub, Seife, Kleidung und dem eigenen Schweiß, Witterungsanfälligkeit. Die Haut weist weiterhin Entzündungen auf und es tritt ein quälender Juckreiz auf.

Zur Behandlung bzw. Therapie des atopischen Ekzems werden verschiedene Methoden eingesetzt. Dazu gehören der Einsatz von Corticoiden, weiteren Immunsuppressiva, Antihistaminika, der externe Einsatz (topische Applikation) von Harnstoff, Omega-Fettsäuren, Phototherapie und der Einsatz von Gamma-Linolensäure (z.B. enthalten in Nachtkerzensamen-Öl, Schwarzkümmelöl).

Die oben erwähnten Substanzen weisen verschiedene Nachteile auf. Die Cortison-Anwendung ist zwar für eine Akuttherapie geeignet, eine Langzeit-Anwendung ist jedoch mit Nebenwirkungen, beispielsweise einer Verdünnung der Haut (Atropie) verbunden. Der Einsatz von Harnstoff zur Behandlung trockener Haut oder Neurodermitis führt zwar zu einer Verbesserung der Wasserbindungskapazität der Hornschicht, allerdings besitzt Harnstoff häufig eine Reizwirkung (irritativer Effekt), insbesondere auf vorgeschädigter Haut. Antihistaminika sind zur topischen Applikation nicht geeignet, da sie nur geringe Wirkung entfalten. Antihistaminika werden daher gewöhnlich als Tabletten, Tropfen oder Sirup verabreicht. Ein weiterer Nachteil von Antihistaminika ist, daß bei einer Einnahme über einen längeren Zeitraum die Wirksamkeit abnimmt. Die Wirkung von Nachtkerzensamenöl ist umstritten. Es existieren Studien, bei denen verglichen mit Placebo kein positiver Effekt nachgewiesen werden konnte.

Neben der atopischen Dermatitis (Neurodermitis) ist auch bei vielen anderen Hautkrankheiten, beispielsweise allgemein bei chronisch entzündlichen Hauterkrankungen, eingeschließlic der Psoriasis vulgaris, der Ichthyosen, Altershaut sowie im kosmetischen Bereich die Dehydratation (trockene und alternde Haut) bzw. die gestörte Barrierefunktion der Hornschicht ein großes Problem. Auch in diesen Bereichen wird Harnstoff, aufgrund seiner Fähigkeit, die Wasserbindungskapazität der Hornschicht zu erhöhen und so die Barrierefunktion der Haut zu verbessern, eingesetzt, wobei aber, wie bereits erwähnt, eine Reizung der Haut als häufigste Nebenwirkung auftritt.

Ziel der vorliegenden Erfindung ist es, pharmazeuti-
sche und/oder kosmetische Zubereitungen bereitzustel-
len, die wirksam zur Therapie und Prophylaxe krank-
hafter Veränderungen der Haut, nämlich der oben er-
wähnten chronisch entzündlichen Hauterkrankungen,
eingeschlossen der atopischen Dermatitis, der Psoria-
sis vulgaris sowie der Ichthyosis und im kosmetischen
Bereich verwendet werden können, ohne die Haut im we-
sentlichen zu reizen.

10

Die pharmazeutischen und/oder kosmetischen Zuberei-
tungen sollen auch geeignet sein, wirksam zur Erhö-
hung der Wasserbindungskapazität der Haut und/oder
zur Verbesserung der Barrierefunktion der Haut
und/oder zur Verbesserung der elastomechanischen Ei-
genschaften der Haut verwendet zu werden, ohne die
Haut im wesentlichen zu reizen.

15

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß diese
Aufgabe erfindungsgemäß durch die Verwendung von Ag-
matin und/oder dessen Derivaten und/oder Salzen als
Wirkstoff, zur topischen Applikation für die Therapie
und Prophylaxe bei krankhaften Veränderungen der Haut
und/oder zur kosmetischen Anwendung gelöst wird (An-
sprüche 1 bis 8).

20

25

Erfindungsgemäß werden weiterhin pharmazeutische
und/oder kosmetische Zubereitungen zur topischen Ap-
plikation bereitgestellt, die Agmatin und/oder dessen
Derivate und/oder dessen Salze in pharmazeutisch
und/oder kosmetisch wirksamen Mengen als Wirkstoff
und weiterhin geeignete Träger- und Hilfsstoffe sowie
wahlweise weitere Wirkstoffe als Rest enthalten (An-
sprüche 9 bis 13).

30

35

- Die Herstellung der pharmazeutischen und/oder kosmetischen Zubereitung erfolgt wie im Stand der Technik von Zubereitung bekannt. Dabei wird Agmatin und/oder dessen Derivate und/oder Salze in pharmazeutisch und/oder kosmetisch wirksamen Mengen mit üblichen Trägerstoffen, Hilfsstoffen und wahlweise weitere Wirkstoffen vermischt, wodurch eine pharmazeutische und/oder kosmetische Zubereitung erhalten wird..
- Erfindungsgemäß werden als bevorzugte Derivate von Agmatin Nitroderivate und/oder Methylester und/oder Methyl- und/oder Ethyl-derivate eingesetzt.
- Bevorzugte erfindungsgemäße Verwendung obiger Wirkstoffe sind die Therapie und Prophylaxe chronisch entzündlicher Hauterkrankungen, wie beispielsweise Neurodermitis (atopische Dermatitis), Schuppenflechte (Psoriasis vulgaris), exogene Ekzeme, wie allergische Kontaktekzeme oder toxisch-irritative Kontaktekzeme und dysregulativ-mikrobielle Ekzeme. Auch die Nachbehandlung dieser chronisch entzündlichen Hauterkrankung, die Therapie der Altershaut, die Prophylaxe alternder Haut und die Anwendung bei gereizter oder empfindlicher oder sonnenbelasteter Haut sind erfindungsgemäß vorteilhaft.
- Bei der erfindungsgemäßen Verwendung kann weiterhin eine Erhöhung der Wasserbindungskapazität der Haut und/oder Verbesserung der Barrierefunktion der Haut und/oder Verbesserung der elastomechanischen Eigenschaften der Haut erzielt werden.
- Besonders vorteilhaft ist die erfindungsgemäße Verwendung von Agmatin und/oder dessen Derivaten und/oder Salzen zur Behandlung von Neurodermitis (atopische Dermatitis).

Bevorzugt ist erfindungsgemäße eine pharmazeutische und/oder kosmetische Zubereitung, die 0,01-40 Gew.-%, bevorzugter 0,5 - 30 Gew.-%, noch bevorzugter 1-20 Gew.-% und weiterhin bevorzugt 3-15 Gew.-% Agmatin und/oder dessen Derivate und/oder Salze enthält.

Eine bevorzugte erfindungsgemäße pharmazeutische und/oder kosmetische Zubereitung enthält 0,01-40 Gew.-%, bevorzugter 0,5 - 30 Gew.-%, noch bevorzugter 1-20 Gew.-% und weiterhin bevorzugt 3-15 Gew.-% Agmatin und/oder Nitroderivate und/oder Methyl-ester und/oder Methyl- und/oder Ethyl-derivate hiervon und/oder deren Salze sowie übliche Träger- und Hilfsstoffe, sowie wahlweise weitere Wirkstoffe als Rest.

Unter Träger- und Hilfsstoffen sind in dieser Erfindung beispielsweise zu verstehen: Verdünnungsmittel, Füllstoffe, Salze, Puffer, Stabilisatoren, Solubilisatoren, Duftstoffe sowie weitere übliche Bestandteile. Die Auswahl dieser Stoffe und eventuell weiterer Träger und Hilfsstoffe ist dem Fachmann geläufig. An sich übliche galenische Zubereitungen finden sich beispielsweise im DAB oder DAC.

Eine bevorzugte pharmazeutische und/oder kosmetische Zusammensetzung enthält Agmatin und/oder dessen Derivate und oder Salze.

Zu den weiteren bevorzugten Wirkstoffen, die zur erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitung zugegeben und mit den erfindungsgemäßen Wirkstoffen zusammen einsetzbar sind, gehören beispielsweise Corticoide und ihre Derivate.

Erfindungsgemäße pharmazeutische und/oder kosmetische Zubereitungen zur topischen Applikation sind vorzugsweise hydrophil, amphiphil oder lipophil.

5

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen können als Vehikelsystem enthalten: Gel, Lotio, Creme, Fettcreme, Salbe, Paste, Tinktur, Lösung, liposomale Zubereitung, Mikroemulsion, Nanopartikel, micellare Präparationen, DMS-Systeme.

10

Erfindungsgemäß können als Zusatzstoffe z.B. enthalten sein:

15

- konservierungsstoffe (z.B. Ethanol, Citronensäure, Ammoniaklösung)
- Penetrationsverstärker (z.B. Glycerin, Harnstoff, DMSO)
- Duftstoffe (z.B. Moschus, Rosenöl, weitere Pflanzenöle, Ester)

20

Die oben beschriebenen pharmazeutischen und/oder kosmetischen Zubereitungen können bevorzugt zur Therapie und Prophylaxe der genannten Indikationsgebiete verwendet werden.

25

Die Verwendung von Agmatin und/oder dessen Derivaten und/oder Salzen als Wirkstoff oder Hilfsstoff zur topischen Applikation zur Behandlung von Hauterkrankungen oder zur kosmetischen Anwendung ist im Stand der Technik nicht beschrieben.

30

Agmatin wird in der Medizin bisher nicht verwendet.

35

Die im folgenden beschriebenen Versuche zeigen, dass bei topischer Applikation von Agmatin auf die Haut

gesunder Patienten eine sehr gute Verträglichkeit festgestellt wird und dass Agmatin eine Steigerung der Hydratation des Stratum corneums und damit eine Verbesserung der Barrierefunktion der Haut bewirkt.

5

Weiterhin zeigen die Versuche, dass bei der Behandlung von Neurodermitis-Patienten eine gute Wirksamkeit erzielt wird, ohne die im Fall von Harnstoff auftretenden Nebenwirkungen.

10

Die Erfindung wird nun durch die folgenden Beispiele erläutert, die den Umfang der Erfindung jedoch nicht beschränken sollen.

15

Beispiele

A. Objektivierung der Hautverträglichkeit einer topisch applizierten Agmatin-Creme

20

Es wurde eine Agmatin-Creme angefertigt, die 10 Gew.-% Agmatinsulfat, 5 Gew.-% Glycerinmonostearat, 40 Gew.-% Wollwachsalkoholsalbe und 45 Gew.-% gereinigtes Wasser enthielt.

25

Zur Testung der Hautverträglichkeit wurde die Creme unter okklusiven Bedingungen epikutan mittels einem Testpflaster über 72 Stunden 10 gesunden Testpersonen auf die volare Seite des rechten Unterarms appliziert. Alle Testpersonen von einem Facharzt für Haut- und Geschlechtskrankheiten untersucht und nach einem klinischen Score beurteilt. Bei keiner Testperson fanden sich Hinweise für eine irritative oder toxische Hautreaktion.

30

B. Wirkung von topisch appliziertem Agmatin auf die
Barrierefunktion der Haut

5 Es wurde eine Agmatin-Creme angefertigt, die
10 Gew.-% Agmatinsulfat, 5 Gew.-% Glycerin-
monostearat, 40 Gew.-% Wollwachsalkoholsalbe und 45
Gew.-% gereinigtes Wasser enthielt.

10 Zur Testung der Wirkung auf die Barrierefunktion der
Haut wurde die Creme unter offenen Bedingungen epiku-
tan 2x täglich über 20 Tage durch 10 gesunde Testper-
sonen auf die volare Seite des linken Unterarms ap-
pliziert. Alle Testpersonen von einem Facharzt für
Haut- und Geschlechtskrankheiten untersucht und die
15 Hydratation der Hornschicht mittels Corneometrie so-
wie die Wasserbindungskapazität der Hornschicht mit-
tels Evaporimetrie beurteilt. Bei allen Testpersonen
zeigte sich ein Anstieg der Hydratation und der Was-
serbindungskapazität der Hornschicht (Fig. 1 A+B).

20

C. Verwendung einer Agmatin-Creme zur Behandlung
der Neurodermitis

25 Es wurde eine Agmatin-Creme angefertigt, die
10 Gew.-% Agmatinsulfat, 5 Gew.-% Glycerin-
monostearat, 40 Gew.-% Wollwachsalkoholsalbe und 45
Gew.-% gereinigtes Wasser enthielt.

30 Zur Testung der Wirksamkeit zur Behandlung der Neuro-
dermitis wurde die Creme unter offenen Bedingungen
epikutan 2x täglich über 20 Tage bei 3 Neurodermi-
tispatienten auf läsionale Haut appliziert. Alle
Testpersonen wurden von einem Facharzt für Haut- und
Geschlechtskrankheiten untersucht und die Wirksamkeit
35 nach einem klinischen Score (lokaler SCORAD) beur-
teilt. Bei allen Patienten zeigte sich Verbesserung

des Hautzustandes (Fig. 2).

D. Verwendung einer Agmatin-Creme zur Behandlung
der Schuppenflechte

5

Es wurde eine Agmatin-Creme angefertigt, die
10 Gew.-% Agmatinsulfat, 5 Gew.-% Glycerin-
monostearat, 40 Gew.-% Wollwachsalkoholsalbe und 45
Gew.-% gereinigtes Wasser enthielt.

10

Zur Testung der Wirksamkeit zur Behandlung der Schup-
penflechte wurde die Creme unter offenen Bedingungen
epikutan 2x täglich über 20 Tage bei 3 Schuppenflech-
tenpatienten auf läsionale Haut appliziert. Alle
15 Testpersonen wurden von einem Facharzt für Haut- und
Geschlechtskrankheiten untersucht und die Wirksamkeit
nach einem klinischen Score (PASI) beurteilt. Bei al-
len Patienten zeigte sich Verbesserung des Hautzu-
standes (Fig. 3).

20

Die Ergebnisse zeigen, dass durch Steigerung der Was-
serbindungskapazität und Senkung des transepidermalen
Wasserverlustes die Hydratation der Hornschicht er-
höht wird. Dies führt zur Verbesserung der Barriere-
25 funktion der Haut.

25

Agmatin enthaltende Zubereitungen dieser Erfindung
können daher überall dort eingesetzt werden, wo eine
Verbesserung der Barrierefunktion erwünscht ist. Bei-
30 spiele für die Anwendung sind u.a. die Behandlung
trockener oder chronisch durch Feuchtigkeit oder Son-
neneinstrahlung belastete Haut, die Pflegeetherapie
bei chronisch entzündlichen Hauterkrankungen, eine
kosmetische Behandlung der gealterten Haut, zur Ver-
35 besserung der Regeneration und zur Anregung von kuta-
nen Stoffwechselvorgängen.

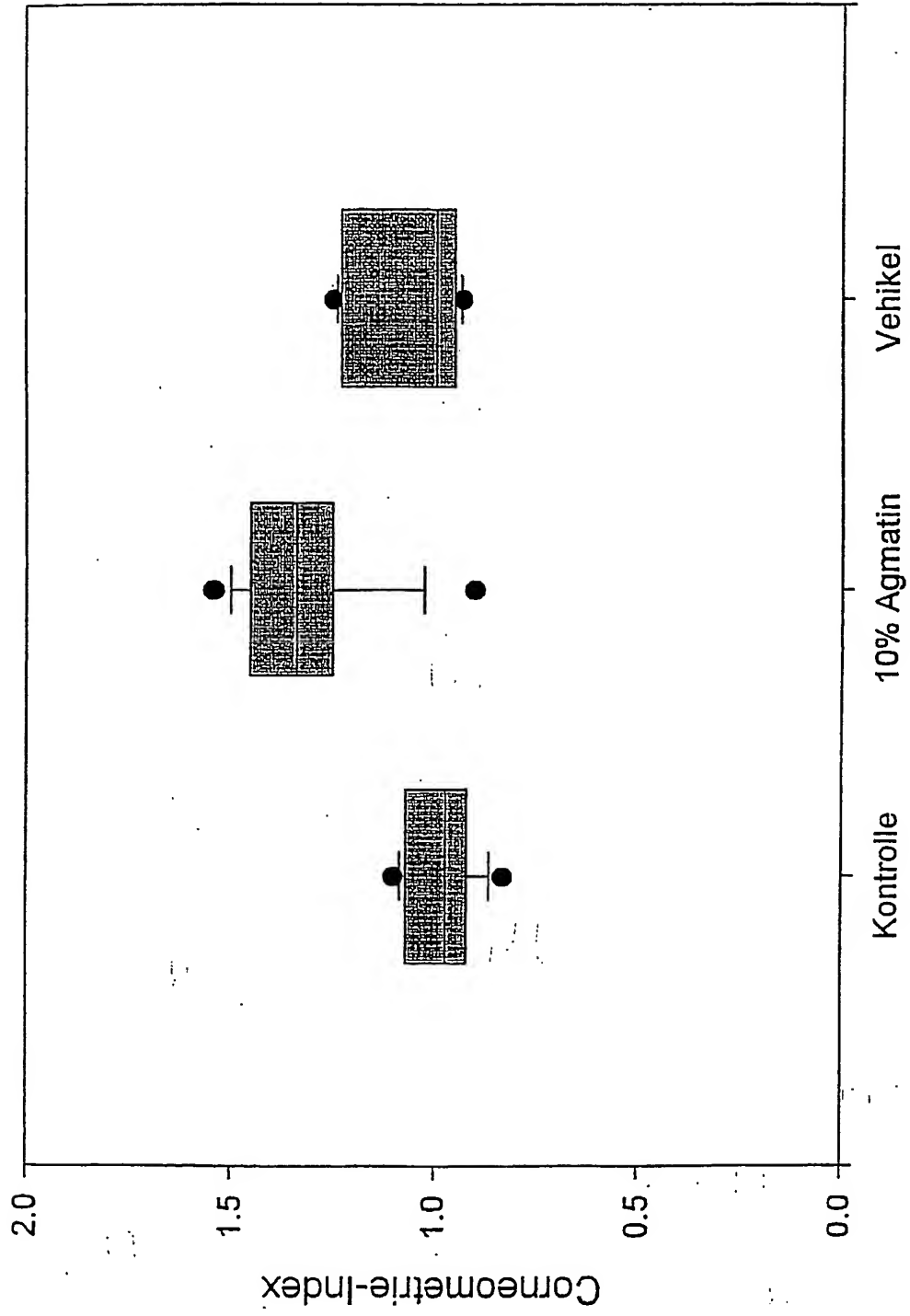
35

Patentansprüche

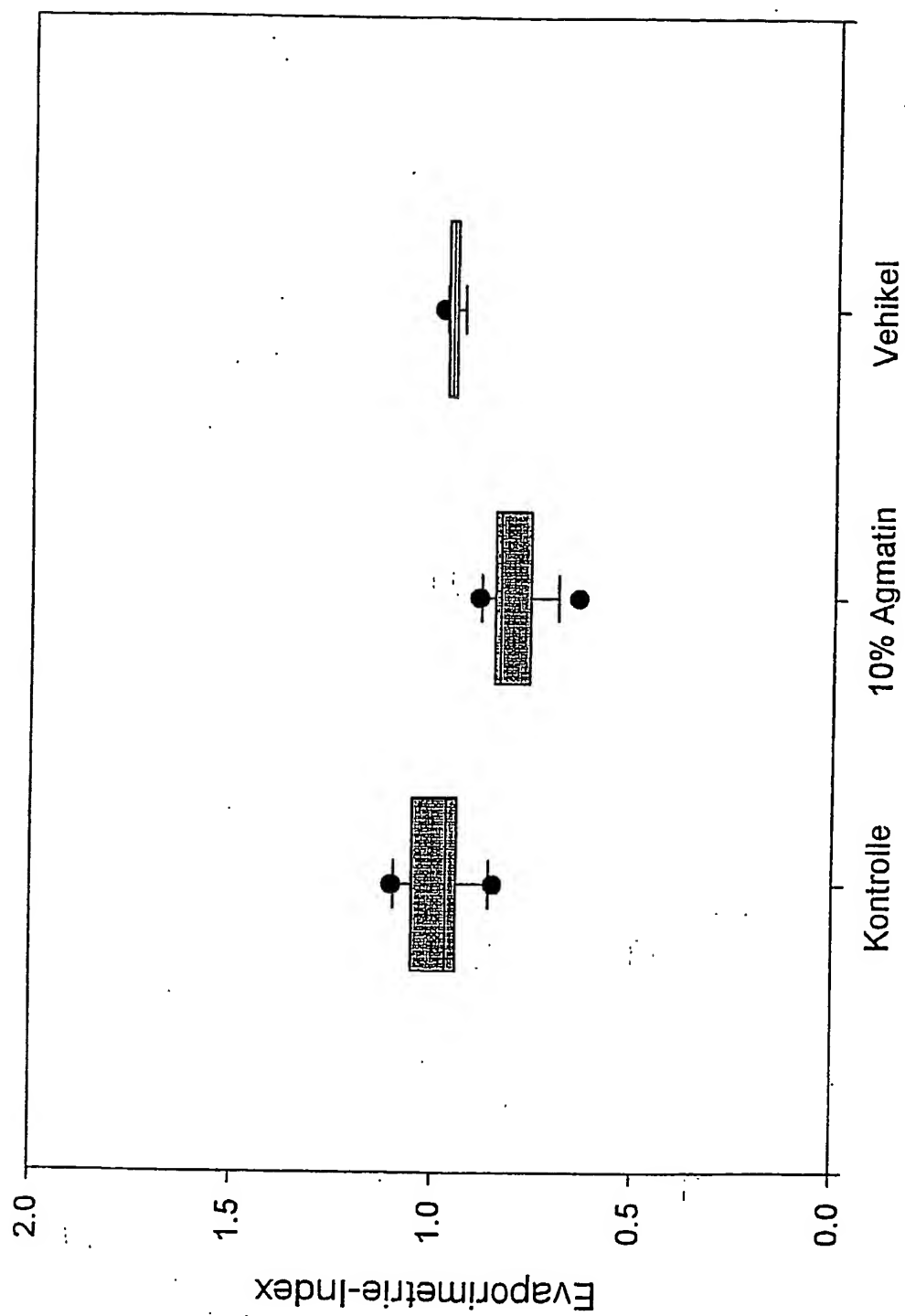
- 5 1. Verwendung von Agmatin und/oder dessen Derivaten und/oder Salzen zur topischen Applikation für die Therapie und Prophylaxe krankhafter Veränderungen der Haut und/oder zur kosmetischen Anwendung.
- 10 2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Salz Agmatinsulfat eingesetzt wird.
- 15 3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2 zur Therapie und Prophylaxe chronisch entzündlicher Hauterkrankheiten.
- 20 4. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3 zur Therapie und Prophylaxe von Neurodermitis (atopische Dermatitis).
- 5 5. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 zur Therapie und Prophylaxe von Schuppenflechte (Psoriasis).
- 25 6. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5 zur Therapie und Prophylaxe von trockenen Hautzuständen.
- 30 7. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 zur Therapie und Prophylaxe von Altershaut und alternder Haut.
- 35 8. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7 zur Erhöhung der Wasserbindungskapazität der Haut und/oder Verbesserung der Barriere-

refunktion der Haut und/oder Verbesserung der elastomechanischen Eigenschaften der Haut.

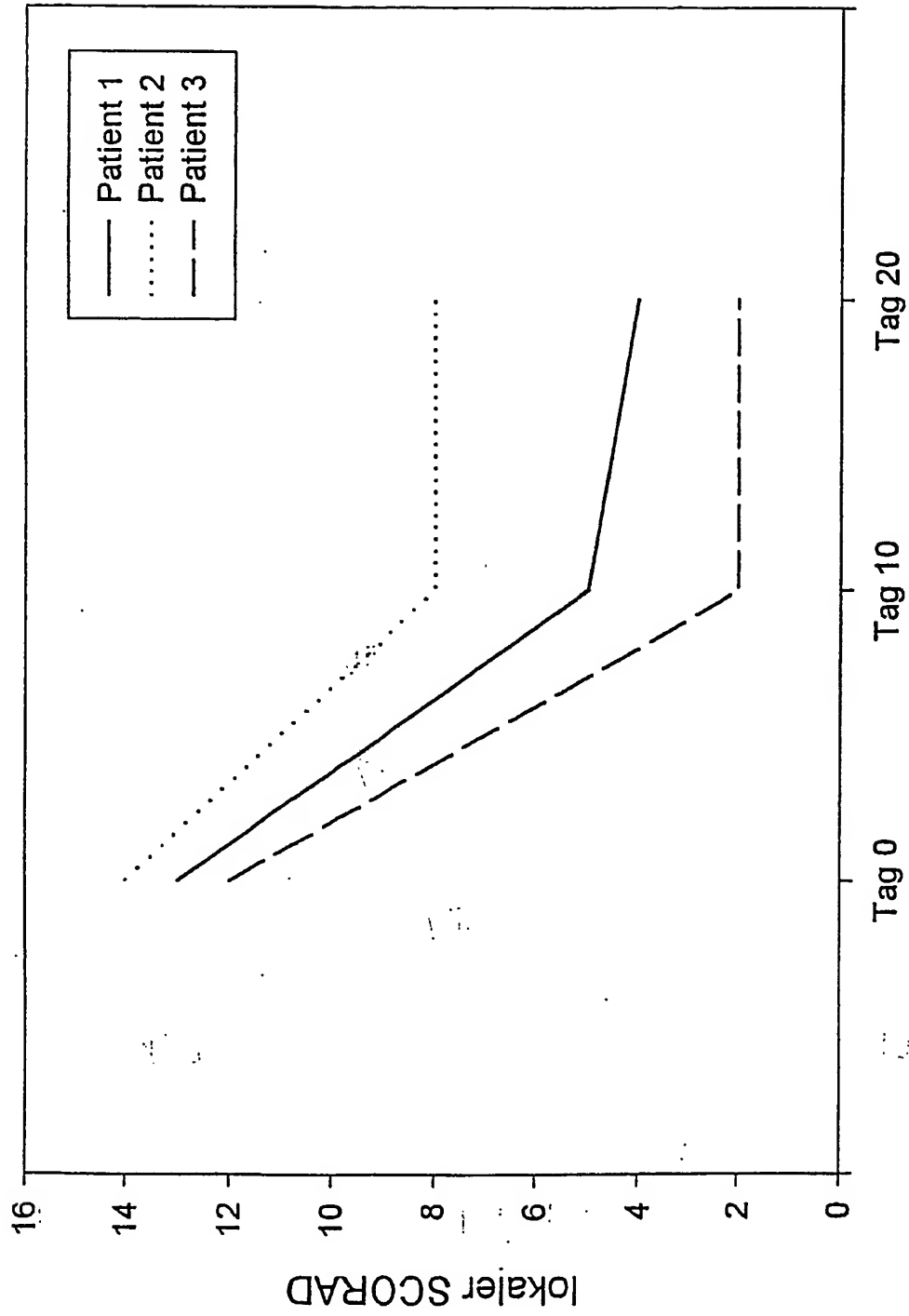
- 5 9. Pharmazeutische und/oder kosmetische Zubereitungen für die Therapie und Prophylaxe krankhafter Veränderungen der Haut enthaltend Agmatin und/oder dessen Derivate und/oder Salze sowie übliche Trägerstoffe und Hilfsstoffe.
- 10 10. Zubereitung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass als Hilfsstoffe Verdünnungsmittel, Füllstoffe, Salze, Puffer, Stabilisatoren, Solubilisatoren und/oder weitere Bestandteile eingesetzt werden..
- 15
11. Zubereitung nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutische und/oder kosmetische Zubereitung 0,01 - 40 Gew.-%, bevorzugter 0,5 - 20 Gew.%, noch bevorzugter 1 - 20 Gew.-% und weiterhin bevorzugt 3 - 15 Gew.-% Agmatin und/oder dessen Derivate und/oder Salze enthält..
- 20
12. Zubereitung nach Anspruch 9 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutische und/oder kosmetische Zubereitung hydrophil, amphiphil oder lipophil ist.
- 25
13. Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 9 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß sie weitere Wirkstoffe enthält.
- 30
- 35



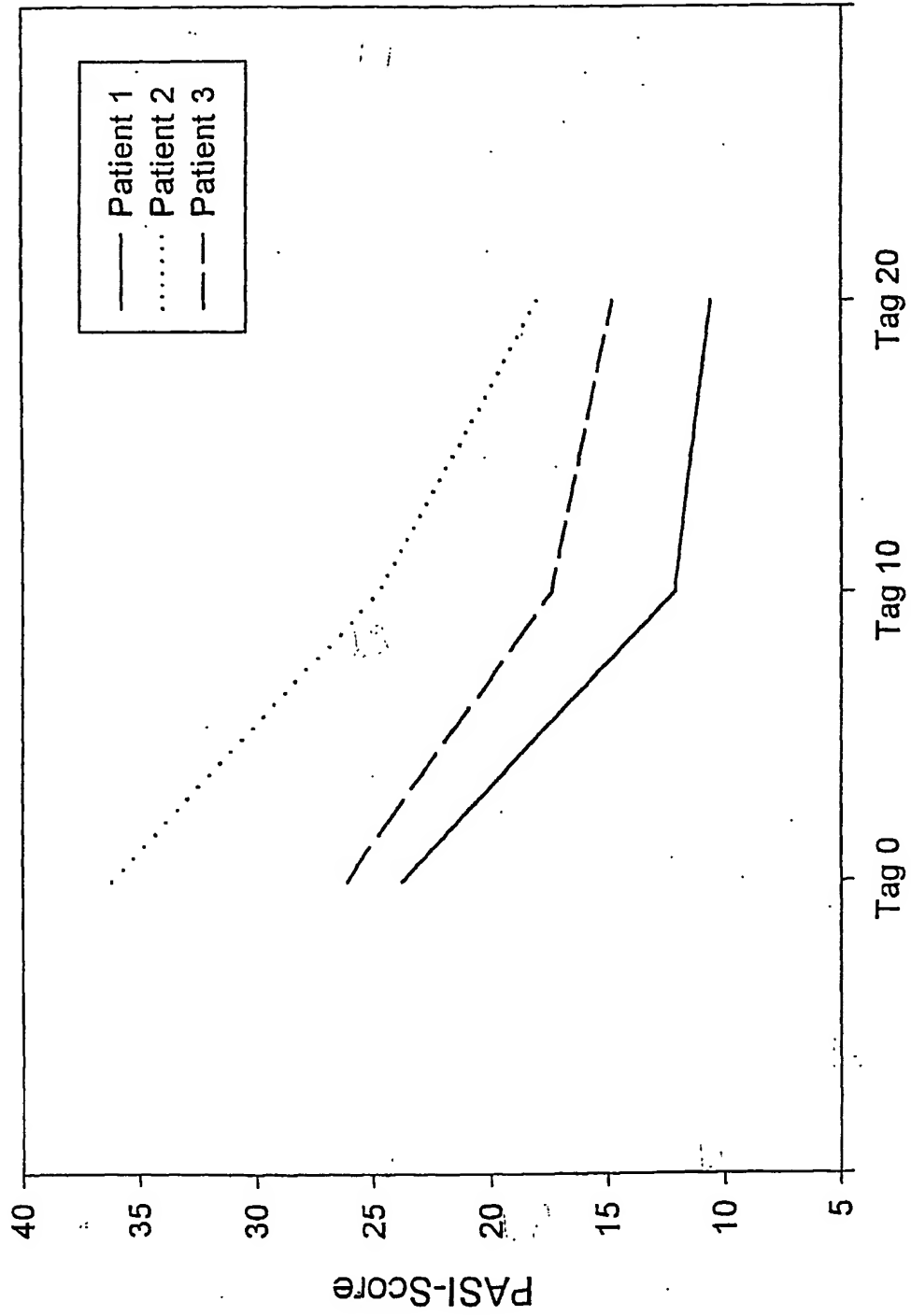
Figur 1 A



Figur 1 B



Figur 2



Figur 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/04444

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/155 A61P17/00 A61P17/06 A61P17/16 A61K7/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, SCISEARCH

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 51213 A (ILENCHUK THEODORE TONEY ;MADDIN WILLIAM STUART (CA)) 14 October 1999 (1999-10-14) page 2, line 17 -page 4, line 15 page 13, line 35 -page 14, line 25 page 18, line 14 - line 26 page 19, line 16 - line 24 page 20, line 15 -page 21, line 7 examples PREP4-PREP6 claims 1,4-6	1-4,6, 8-13
X	US 4 507 321 A (RAISFELD ILENE H) 26 March 1985 (1985-03-26) abstract column 1, line 44 - line 46 column 2, line 63 -column 4, line 8 examples 4-6 claims 1-3,10	1-3,5, 9-13
	-/-	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 August 2003

Date of mailing of the international search report

07/10/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Cielen, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/04444

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 74742 A (CARDIO VASCULAR SOLUTIONS INC ;ZAHRADKA PETER (CA)) 14 December 2000 (2000-12-14) page 15, paragraph 4 page 16, paragraph 2 page 17, paragraph 3 page 18, paragraph 4 page 18, paragraph 6 -page 19, paragraph 1 page 22, paragraph 4 -page 23, paragraph 1 claims 7,11-14,19	1,3,5, 9-13
X	US 5 677 349 A (GILAD GAD M ET AL) 14 October 1997 (1997-10-14)	1,9
Y	column 1, line 10 - line 30 column 4, line 20 - line 34	1,7,8
Y	US 5 238 963 A (CERAMI ANTHONY ET AL) 24 August 1993 (1993-08-24) column 2, line 35 - line 42 column 12, line 38 - line 66 column 13, line 22 - line 27	1,7,8
A	US 5 939 078 A (OGAWA AYUMI ET AL) 17 August 1999 (1999-08-17) column 1, line 40 -column 2, line 10 column 2, line 55 - line 58 column 4, line 26 - line 34 column 7, line 38 - line 42 claims 1,6	1,7-13
P,X	WO 03 013245 A (KINK JOHN A ;FAHL WILLIAM E (US); WISCONSIN ALUMNI RES FOUND (US)) 20 February 2003 (2003-02-20) page 1, line 11 - line 16 page 9, line 1 - line 12 page 9, line 32 -page 10, line 9 page 10, line 30 - line 32 page 19, line 32 -page 20, line 4 page 20, line 23 -page 21, line 1 page 23, line 25 - line 32 page 24, line 30 - line 33 page 33, line 12 -page 34, line 23 example 2 claims 1,16	1,9-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 03/04444

The current Claims 1 and 3-13 relate to products which are not clearly defined, namely those referred to as "derivatives thereof", "other constituents" and "other active substances". Moreover, Claims 1-3 and 9-13 relate to therapeutic and/or cosmetic uses which are not clearly defined, namely "pathological skin changes" and "chronically inflammatory skin diseases". In this context the use of these definitions must be regarded as creating a lack of clarity within the meaning of PCT Article 6. This lack of clarity is such that it is impossible to carry out a full and meaningful search. The search was therefore confined to agmatine and agmatine sulfate and the use thereof in the treatment of diseases and skin conditions as specified in Claims 4-8 and at page 5, lines 14-25 of the description.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established cannot normally be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subject matter that has not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 03/04444

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although Claims 1-8 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the stated effects of the compound or composition.

2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

See supplemental sheet FURTHER INDICATIONS PCT/ISA210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/04444

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9951213	A	14-10-1999	AU 3133399 A CA 2326614 A1 WO 9951213 A2 EP 1075254 A2 JP 2002510618 T	25-10-1999 14-10-1999 14-10-1999 14-02-2001 09-04-2002
US 4507321	A	26-03-1985	NONE	
WO 0074742	A	14-12-2000	AU 5056300 A WO 0074742 A1 CA 2375923 A1 EP 1185316 A1 JP 2003501151 T US 2003091611 A1 US 6544541 B1	28-12-2000 14-12-2000 14-12-2000 13-03-2002 14-01-2003 15-05-2003 08-04-2003
US 5677349	A	14-10-1997	US 6114392 A	05-09-2000
US 5238963	A	24-08-1993	US 5128360 A US 4665192 A US 4758583 A US 5468777 A US 5801200 A US 5733933 A US 5733524 A US 5334617 A US 5399560 A US 5318982 A US 5358960 A US 5326779 A US 5476849 A US 5514676 A US 5100919 A US 5534540 A US 5218001 A US 5254593 A US 5272176 A AT 48998 T AT 97741 T AU 583034 B2 AU 4153185 A CA 1250587 A1 CA 1294218 C DE 3574973 D1 DE 3587667 D1 DE 3587667 T2 EP 0175764 A1 EP 0322402 A2 JP 5172813 A JP 61501706 T US 5316754 A WO 8504169 A1 US 4900747 A US 6114323 A US 5766856 A US RE35465 E US 5852174 A US 5612332 A	07-07-1992 12-05-1987 19-07-1988 21-11-1995 01-09-1998 31-03-1998 31-03-1998 02-08-1994 21-03-1995 07-06-1994 25-10-1994 05-07-1994 19-12-1995 07-05-1996 31-03-1992 09-07-1996 08-06-1993 19-10-1993 21-12-1993 15-01-1990 15-12-1993 20-04-1989 11-10-1985 28-02-1989 14-01-1992 01-02-1990 05-01-1994 17-03-1994 02-04-1986 28-06-1989 13-07-1993 14-08-1986 31-05-1994 26-09-1985 13-02-1990 05-09-2000 16-06-1998 25-02-1997 22-12-1998 18-03-1997

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/04444

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5238963	A		US 5811075 A	22-09-1998
			US 5175192 A	29-12-1992
			US 5128122 A	07-07-1992
			US 5140048 A	18-08-1992
			US 5096703 A	17-03-1992
			US 5106877 A	21-04-1992
			US 5114943 A	19-05-1992
			US 5258381 A	02-11-1993
			US 5130324 A	14-07-1992
			US 5130337 A	14-07-1992
US 5939078	A	17-08-1999	JP 9202710 A	05-08-1997
WO 03013245	A	20-02-2003	WO 03013245 A1	20-02-2003
			US 2003118539 A1	26-06-2003

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/04444

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61K31/155 A61P17/00 A61P17/06 A61P17/16 A61K7/48		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, SCISEARCH		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 99 51213 A (ILENCHUK THEODORE TONEY ;MADDIN WILLIAM STUART (CA)) 14. Oktober 1999 (1999-10-14) Seite 2, Zeile 17 -Seite 4, Zeile 15 Seite 13, Zeile 35 -Seite 14, Zeile 25 Seite 18, Zeile 14 - Zeile 26 Seite 19, Zeile 16 - Zeile 24 Seite 20, Zeile 15 -Seite 21, Zeile 7 Beispiele PREP4-PREP6 Ansprüche 1,4-6	1-4,6, 8-13
X	US 4 507 321 A (RAISFELD ILENE H) 26. März 1985 (1985-03-26) Zusammenfassung Spalte 1, Zeile 44 - Zeile 46 Spalte 2, Zeile 63 -Spalte 4, Zeile 8 Beispiele 4-6 Ansprüche 1-3,10	1-3,5, 9-13
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		
<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "G" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 28. August 2003		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 07/10/2003
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Cielen, E

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/04444

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 00 74742 A (CARDIO VASCULAR SOLUTIONS INC ;ZAHRADKA PETER (CA)) 14. Dezember 2000 (2000-12-14) Seite 15, Absatz 4 Seite 16, Absatz 2 Seite 17, Absatz 3 Seite 18, Absatz 4 Seite 18, Absatz 6 -Seite 19, Absatz 1 Seite 22, Absatz 4 -Seite 23, Absatz 1 Ansprüche 7,11-14,19 ----	1,3,5, 9-13
X	US 5 677 349 A (GILAD GAD M ET AL) 14. Oktober 1997 (1997-10-14)	1,9
Y	Spalte 1, Zeile 10 - Zeile 30 Spalte 4, Zeile 20 - Zeile 34 ----	1,7,8
Y	US 5 238 963 A (CERAMI ANTHONY ET AL) 24. August 1993 (1993-08-24) Spalte 2, Zeile 35 - Zeile 42 Spalte 12, Zeile 38 - Zeile 66 Spalte 13, Zeile 22 - Zeile 27 ----	1,7,8
A	US 5 939 078 A (OGAWA AYUMI ET AL) 17. August 1999 (1999-08-17) Spalte 1, Zeile 40 -Spalte 2, Zeile 10 Spalte 2, Zeile 55 - Zeile 58 Spalte 4, Zeile 26 - Zeile 34 Spalte 7, Zeile 38 - Zeile 42 Ansprüche 1,6 ----	1,7-13
P,X	WO 03 013245 A (KINK JOHN A ;FAHL WILLIAM E (US); WISCONSIN ALUMNI RES FOUND (US)) 20. Februar 2003 (2003-02-20) Seite 1, Zeile 11 - Zeile 16 Seite 9, Zeile 1 - Zeile 12 Seite 9, Zeile 32 -Seite 10, Zeile 9 Seite 10, Zeile 30 - Zeile 32 Seite 19, Zeile 32 -Seite 20, Zeile 4 Seite 20, Zeile 23 -Seite 21, Zeile 1 Seite 23, Zeile 25 - Zeile 32 Seite 24, Zeile 30 - Zeile 33 Seite 33, Zeile 12 -Seite 34, Zeile 23 Beispiel 2 Ansprüche 1,16 -----	1,9-13

Fortsetzung von Feld I.2

Die geltenden Patentansprüche 1, 3-13 sind auf Produkte, die nicht klar definiert sind, zu beziehen, nämlich "dessen Derivat", "weitere Bestandteile" und "weitere Wirkstoffe".

Weiterhin sind die Patentansprüche 1-3 und 9-13 auf therapeutische und/oder kosmetische Verwendungen, die nicht klar definiert sind, zu beziehen, nämlich "krankhafter Veränderungen der Haut" und "chronisch entzündliche Hauterkrankheiten". Die Verwendung dieser Definitionen muss im gegebenen Zusammenhang als Mangel an Klarheit im Sinne von Art. 6 PCT erscheinen. Der Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß er eine sinnvolle vollständige Recherche unmöglich macht. Daher wurde die Recherche beschränkt auf Agmatin und Agmatinsulfat und deren Verwendung zur Behandlung der Erkrankungen oder Hautzuständen wie sie in den Ansprüchen 4-8 und in der Beschreibung S. 5, Zeilen 14-25 angegeben sind.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/04444

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. —
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl die Ansprüche 1-8 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☒ Ansprüche Nr. —
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr. —
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. —
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der Internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt: —

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/04444

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9951213 A	14-10-1999	AU 3133399 A CA 2326614 A1 WO 9951213 A2 EP 1075254 A2 JP 2002510618 T	25-10-1999 14-10-1999 14-10-1999 14-02-2001 09-04-2002
US 4507321 A	26-03-1985	KEINE	
WO 0074742 A	14-12-2000	AU 5056300 A WO 0074742 A1 CA 2375923 A1 EP 1185316 A1 JP 2003501151 T US 2003091611 A1 US 6544541 B1	28-12-2000 14-12-2000 14-12-2000 13-03-2002 14-01-2003 15-05-2003 08-04-2003
US 5677349 A	14-10-1997	US 6114392 A	05-09-2000
US 5238963 A	24-08-1993	US 5128360 A US 4665192 A US 4758583 A US 5468777 A US 5801200 A US 5733933 A US 5733524 A US 5334617 A US 5399560 A US 5318982 A US 5358960 A US 5326779 A US 5476849 A US 5514676 A US 5100919 A US 5534540 A US 5218001 A US 5254593 A US 5272176 A AT 48998 T AT 97741 T AU 583034 B2 AU 4153185 A CA 1250587 A1 CA 1294218 C DE 3574973 D1 DE 3587667 D1 DE 3587667 T2 EP 0175764 A1 EP 0322402 A2 JP 5172813 A JP 61501706 T US 5316754 A WO 8504169 A1 US 4900747 A US 6114323 A US 5766856 A US RE35465 E US 5852174 A US 5612332 A	07-07-1992 12-05-1987 19-07-1988 21-11-1995 01-09-1998 31-03-1998 31-03-1998 02-08-1994 21-03-1995 07-06-1994 25-10-1994 05-07-1994 19-12-1995 07-05-1996 31-03-1992 09-07-1996 08-06-1993 19-10-1993 21-12-1993 15-01-1990 15-12-1993 20-04-1989 11-10-1985 28-02-1989 14-01-1992 01-02-1990 05-01-1994 17-03-1994 02-04-1986 28-06-1989 13-07-1993 14-08-1986 31-05-1994 26-09-1985 13-02-1990 05-09-2000 16-06-1998 25-02-1997 22-12-1998 18-03-1997

INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/04444

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5238963 A		US 5811075 A	22-09-1998
		US 5175192 A	29-12-1992
		US 5128122 A	07-07-1992
		US 5140048 A	18-08-1992
		US 5096703 A	17-03-1992
		US 5106877 A	21-04-1992
		US 5114943 A	19-05-1992
		US 5258381 A	02-11-1993
		US 5130324 A	14-07-1992
		US 5130337 A	14-07-1992
US 5939078 A	17-08-1999	JP 9202710 A	05-08-1997
WO 03013245 A	20-02-2003	WO 03013245 A1	20-02-2003
		US 2003118539 A1	26-06-2003